

# 血浆和肽素及 S100B 与脑外伤患者病情及预后的相关性研究

董涛 王大堃 张文岐 王江峰 刘金道 陈琛

**【摘要】 目的** 探讨和肽素和 S100B 在脑外伤患者血浆中的变化情况与患者预后的关系。**方法** 以 118 例脑外伤患者和 60 例健康人为研究对象,收集患者发病治疗前、治疗后 7 d 和 90 d 的血浆并对血浆中和肽素和 S100B 水平进行检测,记录一般资料、病史、临床资料以及影像学特点等指标,采用格拉斯哥(Glasgow coma Scale,GCS)评分对患者入院时治疗前及治疗后 90 d 情况进行评估,根据患者发病 90 d 的 GCS 评分将患者进一步分组,分析血浆和肽素和 S100B 水平与预后的关系。**结果** 脑外伤患者血浆中和肽素和 S100B 水平显著高于健康对照组( $P<0.05$ );脑外伤患者血浆中和肽素和 S100B 水平随发病时间逐渐降低;患者治疗前血浆中和肽素和 S100B 水平与患者脑梗死体积及入院时的 GCS 评分呈负相关,与患者治疗后 90 d 的 GCS 评分呈负相关;患者治疗后 90 d 预后良好患者的血浆中和肽素和 S100B 水平显著低于预后不良患者( $P<0.001$ )。**结论** 在脑外伤患者中血浆中和肽素和 S100B 表达水平明显升高,并且与患者病情严重程度呈负相关,且可以预测患者治疗后 90 d 的预后情况。

**【关键词】** 和肽素 S100B 脑外伤 预后

**【中图分类号】** R651.1<sup>+</sup>5 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-0478(2018)02-0179-04

**【DOI】** 10.3969/j.issn.1007-0478.2018.02.014

**The correlation study between plasma peptide,S100B levels and evaluating disease conditions,prognosis of patients with traumatic brain injury** Dong Tao\*,Wang Dakun,Zhang Wenqi\*,et al.\* Department of Neurosurgery,The Second Affiliated Hospital of Shanxi University of Traditional Chinese Medicine,Shanxi Xianyang 712000

**【Abstract】 Objective** To determine the correlation between plasma peptide,S100B and outcome of traumatic brain injury. **Methods** 118 traumatic brain injury patients (the observation group)and 60 health volunteers (the control group)were recruited. The information of general information,history,clinical data and imaging characteristics were collected. The levels of peptide,S100B in plasma were detected and the GCS at admission and 90<sup>th</sup> day were collected. The patients were divided into 2 groups according to the GCS score at 90<sup>th</sup> day,the relationship between peptide,S100B in plasma and outcome of traumatic brain injury was analyzed. **Results** The levels of plasma peptide and S100B were obviously higher in the observation group than those in the control group ( $P<0.05$ );The levels of plasma peptide,S100B of patients decreased with the time. The levels of plasma peptide,S100B in patients were negatively correlated with the GCS score at admission,and which was negatively correlated with the GCS score at 90<sup>th</sup> day,the levels of plasma peptide,S100B in patients with good outcome were lower than those in patients with bad outcomes( $P<0.001$ ). **Conclusion** The level of plasma peptide and S100B in traumatic brain injury patients was significantly increased and was negatively correlated with the severity of the disease,and which also could predict the prognosis of 90 days.

**【Key words】** Peptide S100B Traumatic brain injury Prognosis

颅脑损伤是神经外科常见病,尽管医学发展日新月异,但其致残、致死率仍居高不下。颅脑外伤病理过程复杂多变,患者的病情及预后受多种因素影

响,目前对脑外伤病情的判断主要通过影像学检查及神经功能评分进行判断,但其只能反映患者当时的情况,不能很好地预测患者病情变化,更不能准确预测患者的长期预后<sup>[1]</sup>。随着对脑外伤研究的逐渐深入,学者们发现部分实验室指标可以很好地评价颅脑损伤患者的病情及预测患者的预后,脑外伤发

作者单位:712000 陕西省咸阳市陕西中医药大学第二附属医院神经外科(董涛 张文岐 王江峰 刘金道 陈琛),影像科[王大堃(通信作者)]

生后血浆和肽素和 S100B 水平在短时间就明显升高,且与脑外伤的严重程度有关系<sup>[2-3]</sup>。本研究旨在通过检测颅脑外伤患者血浆中和肽素和 S100B 的水平,探讨其在脑外伤作为病情严重程度标记物的可行性,并进一步分析其与患者病情严重程度及长期预后的相关性,为临床颅脑外伤的诊治提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

连续收集 2014 年 6 月 - 2016 年 12 月本院收治的 118 例脑外伤患者为研究对象,并作为观察组,其中男 72 例,女 46 例;年龄 18~72 岁,平均年龄 (42.8±20.1) 岁;外伤至入院时间为 0.5~8 h,平均 (2.8±1.4) h;入院后行格拉斯哥 (Glasgow coma scale, GCS) 评分为 6~12 分,平均 (7.42±3.06) 分。颅脑 CT 检查发现脑挫裂伤 48 例,硬膜外血肿 45 例,硬膜下血肿 25 例。24h 内接受急诊手术治疗者 39 例,主要的手术治疗为颅内血肿清除术和去骨瓣减压术。同时,从医院体检科收集体检健康人员 60 例作为对照组,其中男 37 例,女 23 例,年龄 18~78 岁,平均年龄 (44.6±21.8) 岁。

1.2 入组标准及排除标准

观察组患者入组标准:年龄 18~80 岁;外伤后 ≤8 h;有明确的头外伤史,且颅脑 CT 明确发现病灶;GCS 评分 6~12 分;首次发生严重的脑外伤;无其他严重复合伤或其他基础疾病的患者;患者接受定期随访并签署知情同意书。排除标准:GCS≤5 分或 ≥13 分;既往有脑血管病史、颅内肿瘤病史、颅内感染病史;外伤后发生心跳呼吸骤停;开放性颅脑损伤,易发生颅内感染者;患者或委托人拒绝参加临床试验。

1.3 治疗

收集患者入院时的临床特征包括年龄、性别、体重指数 (Body mass index, BMI)、既往病史、入院时 GCS 评分、一般状态、血压、常规实验室检查、影像学资料 (头颅 CT 检查)。观察组患者接受常规治疗,包括吸氧、止血、降低颅内压、补液、预防血管痉挛及营养神经等对症治疗。达到手术指证的急性颅内血肿或脑挫裂伤伴脑疝患者接受急诊手术治疗,定期复查血常规、尿常规、生化、凝血功能。于患者治疗后 90 d 复查随访,行 GCS 评分评估患者预后

情况。根据治疗后 90 d 的 GCS 评分,进一步将患者分为 2 组:预后良好组 (评分>8 分) 和预后不良组 (评分≤8 分),同时评估患者入院时血浆和肽素和 S100B 水平与预后的关系。

1.4 血浆和肽素和 S100B 水平测定

患者入院时通过肘静脉取血 4 mL,立即离心收集血浆;采用双抗体夹心酶联免疫吸附试验,应用美国 Biosciences 公司 HA ELISA 试剂盒检测血浆和肽素和 S100B 相对水平;整个检测过程严格按照试剂盒的说明书执行;根据标准管浓度及吸光度建立标准曲线,并根据每个孔的吸光度 (OD 值),计算血浆和肽素和 S100B 的水平。

1.5 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件;计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,治疗前后比较采用配对 *t* 检验,组间比较采用两独立样本均数 *t* 检验;计数资料以构成比 (%) 表示,采用行 × 列表资料  $\chi^2$  检验,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较

2 组在年龄、性别构成比、体重指数及既往病史等情况均无明显差异 (*P* > 0.05),具有可比性 (表 1)。

表 1 2 组基线资料比较

指标	对照组 ( <i>n</i> = 60)	观察组 ( <i>n</i> = 118)	<i>P</i>
性别 (男/女, 例)	39/21	72/46	>0.05
年龄 (岁)	42.8 ± 20.1	44.6 ± 21.8	>0.05
BIM (kg/m <sup>2</sup> )	23.3 ± 6.1	22.9 ± 5.5	>0.05
既往史 [例 (%)]			
高血压病	5 (8.3)	11 (9.3)	>0.05
糖尿病	4 (6.7)	9 (7.6)	>0.05
高脂血症	4 (6.7)	7 (5.9)	>0.05
凝血异常	0 (0)	0 (0)	>0.05
吸烟史	18 (30.0)	29 (24.6)	>0.05

2.2 2 组患者血浆和肽素和 S100B 表达水平

脑外伤治疗前和肽素和 S100B 的水平明显升高,治疗后 7 d 仍维持在较高水平,与对照组比较均具有明显差异 (*P* < 0.05);随着患者病情发展及相关治疗其表达水平逐渐下降,治疗后 90 d 患者血浆和肽素和 S100B 的水平与治疗前比较明显降低 (*P* < 0.05),和肽素和 S100B 水平与对照组比较,差异无统计学差异 (*P* > 0.05) (表 2)。

表 2 2 组患者血浆和肽素和 S100B 水平( $\bar{x} \pm s$ , pmol/L)

组别	和肽素			S100B		
	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 90 d	治疗前	治疗后 7 d	治疗后 90 d
观察组( $n=118$ )	392 $\pm$ 103*	249 $\pm$ 99*	98 $\pm$ 41 $\Delta$	16.7 $\pm$ 3.9*	9.8 $\pm$ 4.3*	2.9 $\pm$ 1.4 $\Delta$
对照组( $n=60$ )	82 $\pm$ 33	—	—	2.8 $\pm$ 0.7	—	—

注:与对照组比较,\* $P<0.05$ ;与同组治疗前比较, $\Delta P<0.05$

2.3 患者治疗前及治疗后 90 d 和肽素和 S100B 水平与神经功能评分的关系

治疗前和肽素和 S100B 水平与 GCS 评分呈负相关(和肽素与 GCS,  $r = -0.474, P < 0.001$ ; S100B 与 GCS,  $r = -0.810, P < 0.001$ );和肽素和 S100B 水平与治疗后 90 d 时 GCS 评分呈负相关(和肽素与 GCS,  $r = -0.292, P = 0.006$ ; S100B 与 GCS,  $r = -0.466, P < 0.001$ )(图 1)。

2.4 脑外伤患者预后与血浆和肽素和 S100B 的关

系 治疗后 90 d 预后不良组和肽素和 S100B 水平明显高于预后良好组( $P < 0.001$ )(图 2)。

3 讨论

脑外伤的病理过程是一个动态的过程,除首次直接的外力打击以外,外伤后的脑缺血、脑出血和脑水肿是引起病情加重的重要因素,而这些进展性的病情变化很难通过 CT 或单纯的神经功能评分进行判断,因此寻找实验室指标进行病情严重程度的预

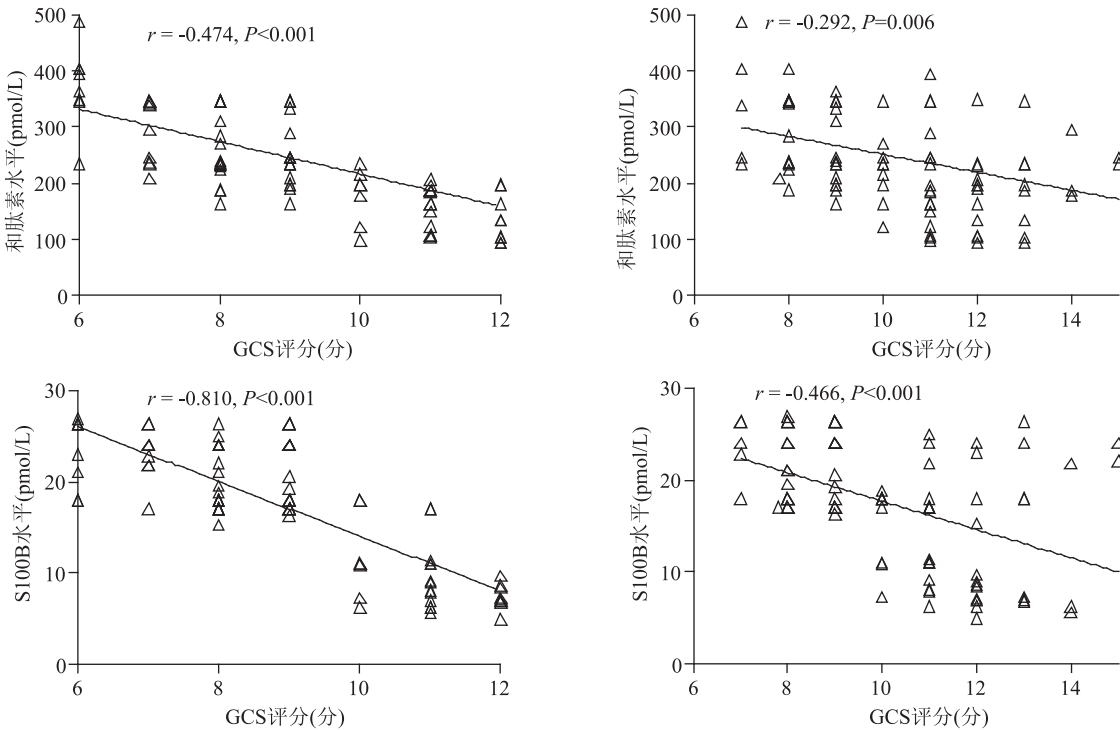


图 1 2 组患者血浆和肽素,S100B 与神经功能评分的关系

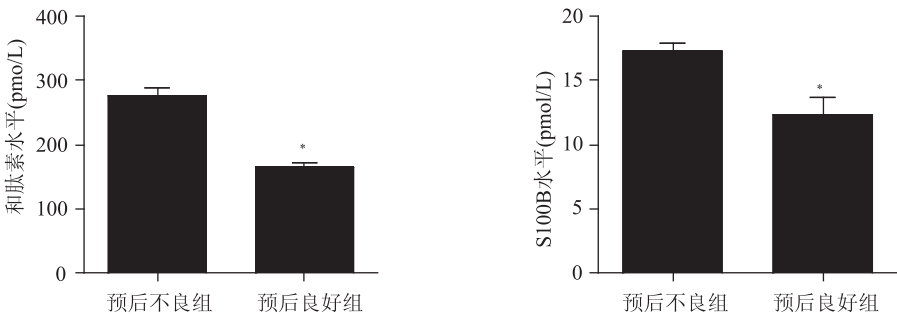


图 2 2 组患者治疗后 90 d 血浆和肽素,S100B 水平与预后的关系,与预后不良组比较,\* $P < 0.001$

测显得十分重要<sup>[4]</sup>。和肽素是精氨酸加压素原羧基末端的一部分,包括 39 个氨基酸,与精氨酸加压素具有同源性,在体内主要由神经垂体分泌<sup>[5]</sup>。既往研究显示精氨酸加压素是机体处于应激状态的标志物之一,但精氨酸加压素在体内含量低,处于分泌降解的动态过程中,采用目前的技术很难准确进行精确检测,而和肽素可在体外稳定存在,可以替代精氨酸加压素用来诊断和判断多种疾病的预后<sup>[6]</sup>; S100B 为 S100 蛋白家族中的一个重要成员,主要由神经胶质细胞分泌,对神经细胞和胶质细胞起到营养和信息传递的作用<sup>[7]</sup>。有研究显示低水平的 S100B 对神经细胞起到保护作用,可降低谷氨酸毒性的损伤,降低氧化应激引起的神经细胞凋亡,刺激神经细胞轴突的生长,而高水平的 S100B 对神经细胞具有明显的毒性作用,增加神经细胞的死亡<sup>[8]</sup>。生理情况下 S100B 主要存在于脑脊液中,外周血中的表达量很低,而在脑组织发生损伤时其可透过血脑屏障进入血液循环,因此 S100B 水平的升高提示血脑屏障通透性增加,同时其表达水平的升高程度可反映脑组织损伤的严重程度<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示脑外伤 8 h 内血浆中和肽素和 S100B 的水平较生理状态下显著升高,随着病程发展和治疗干预其水平逐渐下降,至治疗后 90 d 时血浆和肽素和 S100B 水平恢复正常,这也使和肽素和 S100B 成为诊断急性脑梗死的标记物成为可能。本研究所有患者为脑外伤急性期(治疗前)和肽素和 S100B 水平均明显升高,且其升高程度与入院时的病情严重程度呈负相关,说明和肽素和 S100B 水平具备评估患者病情的潜力,这为临床中选择治疗方式提供指导;治疗后 90 d 随访发现入院时患者和肽素和 S100B 水平与治疗后 90 d 的 GCS 评分呈负相关,说明其可以用于评估患者的长期预后,此结果与之前的研究相符。国内一项研究显示血浆和肽素水平可准确地预测颅脑外伤长期和短期死亡及神经功能预后,且其预测价值显著优于血浆中 GFAP、NSE、UCH-L1、pNF-H 和 tau 等实验室指标<sup>[10]</sup>。因此,本研究认为和肽素是反映急性脑损伤严重程度和预测急性脑损伤临床预后的重要生化标志物。另有研究显示脑外伤患者的 S100B 蛋白水平均升高,且与脑挫伤的体积有关,脑外伤患者的 S100B 蛋白水平越高,脑外伤患者预后越差,也与我们研究

的结果相类似<sup>[11]</sup>。

本研究认为血浆中和肽素和 S100B 水平具有非常较好地判断脑外伤严重程度和判断预后的潜力,但目前将其作为脑外伤的判断病情及独立预测预后的指标为时尚早,其应该与患者的临床症状及影像学表现结合,作为辅助诊断指标及判断患者预后的指标之一。同时,应该继续研究和肽素和 S100B 水平在脑外伤病程中的变化规律及与脑外伤的关系和在其他神经内科疾病中的变化规律,进一步明确其作为脑外伤独立判断指标的可靠性。

## 参 考 文 献

- [1] Freeman PB, Jose RT. Enhancing decreased sight of patients with traumatic brain injury[J]. *NeuroRehabilitation*, 1996, 6 (3): 203-212.
- [2] Thelin EP, Nelson DW, Bellander BM. A review of the clinical utility of serum S100B protein levels in the assessment of traumatic brain injury[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2017, 159(2): 209-225.
- [3] Shan RZ, Szmydynger-Chodobska J, Warren OU, et al. A new panel of blood biomarkers for the diagnosis of mild traumatic brain injury/concussion in adults[J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33 (1): 49-57.
- [4] Azar S, Hasan A, Younes R, et al. Biofluid proteomics and biomarkers in traumatic brain injury[J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1598: 45-63.
- [5] Kleindienst A, Brabant G, Morgenthaler NG, et al. Following brain trauma, copeptin, a stable peptide derived from the AVP precursor, does not reflect osmoregulation but correlates with injury severity[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2010, 106: 221-224.
- [6] Zhang ZY, Zhang LX, Dong XQ, et al. Comparison of the performances of copeptin and multiple biomarkers in long-term prognosis of severe traumatic brain injury[J]. *Peptides*, 2014, 60: 13-17.
- [7] Chong ZZ, Changyaleket B, Xu H, et al. Identifying S100B as a biomarker and a therapeutic target for brain injury and multiple diseases[J]. *Curr Med Chem*, 2016, 23(15): 1571-1596.
- [8] Lippi G, Cervellin G. Protein S100B: from cancer diagnostics to the evaluation of mild traumatic brain injury[J]. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2016, 54(5): 703-705.
- [9] Naeimi ZS, Weinhofer A, Sarahrudi K, et al. Predictive value of S-100B protein and neuron specific enolase as markers of traumatic brain damage in clinical use[J]. *Brain Injury*, 2006, 20 (5): 463-468.
- [10] 田正丰, 俞文华, 董晓巧, 等. 血浆和肽素浓度对急性创伤性进展性出血性脑损伤的预测价值[J]. *中华危重症医学杂志(电子版)*, 2016, 9(3): 169-173.
- [11] 康睿. S100B 蛋白在颅脑损伤合并其他部位伤中的表达及与患者预后的关系[J]. *中外医疗*, 2015, 11: 56-57.

(2017-07-20 收稿)